



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**NUEVOS AVANCES EN EL**  
**TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA**

Autor: Ana Sánchez Prudencio  
Tutor: Beatriz de las Heras Polo  
Convocatoria: Febrero 2017

## ÍNDICE.

RESUMEN.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	2
1.1. Fibrosis quística: concepto.....	2
1.2. Diagnóstico de la fibrosis quística.....	5
1.3. Abordaje clásico del tratamiento de la fibrosis quística.....	6
2. OBJETIVOS.....	6
3. METODOLOGÍA.....	7
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
4.1. Terapia moduladora en el tratamiento de la fibrosis quística.....	7
4.1.1. Fármacos correctores del canal CFTR.....	7
4.1.2. Fármacos potenciadores del canal CFTR.....	8
4.1.3. Terapia combinada: fármacos correctores y potenciadores.....	8
4.1.4. Fármacos supresores del codón de parada prematuro.....	10
4.2. Nuevas perspectivas en el desarrollo de fármacos moduladores para el tratamiento de la fibrosis quística.....	11
4.3. Terapia génica.....	13
4.4. Impacto de las nuevas terapias en la calidad de vida de los pacientes .....	13
5. CONCLUSIONES.....	14
BIBLIOGRAFÍA. ....	15

## **RESUMEN.**

La fibrosis quística es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva, más frecuente en la población de origen caucásico, donde presenta una incidencia de 1 caso cada 2.000-6.000 nacimientos. La identificación del gen que codifica para el canal CFTR en 1989 permitió el desarrollo de fármacos cuyo objetivo es modificar la expresión y/o función del canal CFTR. Actualmente, sólo hay dos fármacos moduladores del canal CFTR aprobados para el tratamiento de la fibrosis quística: el ivacaftor, que fue aprobado por la FDA y la EMA en el año 2012, y la combinación de ivacaftor y lumacaftor, que fue aprobada en ambas agencias en el año 2015. Aunque ambos fármacos han supuesto un gran avance por su enfoque novedoso sobre el modo de tratar la enfermedad, los resultados clínicos obtenidos hasta el momento han demostrado una mejora modesta en la calidad de vida de los afectados en comparación con el tratamiento clásico.

## **ABSTRACT.**

Cystic fibrosis is an autosomal recessive genetic disease, with highest prevalence in Caucasian population, with an incidence rate of 1/2.000-6.000 newborns. The discovery of the gene that codes for the CFTR channel protein in 1989 allowed to develop treatments that target the expression and function of the CFTR channel. Nowadays, there are only two approved treatments for cystic fibrosis: ivacaftor, which was approved by the FDA and the EMA in 2012, and the combination of ivacaftor and lumacaftor, which was approved in 2015. Although those drugs represent a new approach to the treatment of the disorder, the clinical improvements seen to the present show only modest improvement in quality of life of people affected compared to classic treatment.

## **1. INTRODUCCIÓN.**

### **1.1. Fibrosis quística: concepto.**

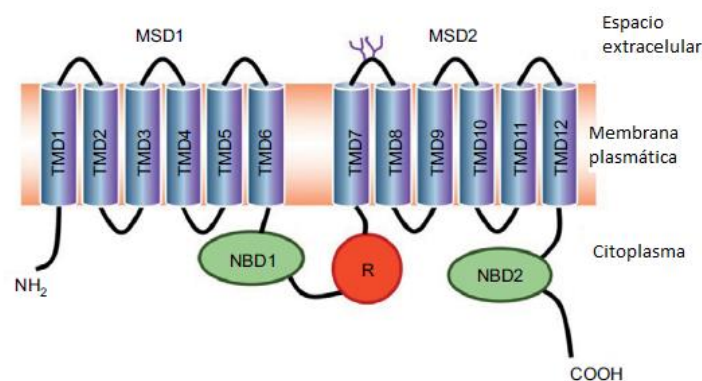
La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva, más frecuente entre la población caucásica, con una incidencia estimada de 1 caso por cada 2.000-6.000 nacimientos, dependiendo de la región y/o etnia de origen. Los estudios epidemiológicos en España se realizan por parte de las comunidades autónomas, como Castilla y León, con una incidencia de 1 caso por cada 4.339 nacimientos, o Galicia, con 1 caso por cada

4.430 nacimientos.<sup>1</sup> El porcentaje de portadores sanos se encuentra entre 1:20 y 1:37. Se estima que hay unas 70.000 personas afectadas por esta enfermedad en todo el mundo <sup>2</sup>.

Al ser una enfermedad que se transmite de forma autosómica recesiva, ambos progenitores deben ser portadores del gen mutado. Una pareja de portadores sanos presenta una probabilidad del 25% de tener descendencia no portadora y no afectada por la enfermedad, un 50% de probabilidad de tener hijos portadores y un 25% de probabilidad de tener hijos afectados por la enfermedad <sup>3</sup>.

La fibrosis quística está causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína reguladora de la conductabilidad transmembrana de la fibrosis quística o CFTR por sus siglas en inglés (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*). Esta proteína funciona como un canal de cloro y participa en la liberación de adenosina trifosfato, así como en la regulación de otros canales de transporte de iones. La alteración de esta proteína conlleva un desequilibrio iónico que tiene como consecuencia la producción de un moco espeso y viscoso, que obstruye los conductos del órgano donde se encuentra expresada esta proteína (aparato respiratorio, páncreas, vías biliares, glándulas sudoríparas y aparato genitourinario) <sup>2,4</sup>.

El gen CFTR se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7, en la posición q31.2. Contiene 27 exones que abarcan una longitud de 250 kb. El ARN mensajero codificado tiene una longitud aproximada de 6,5 kb y se traduce en una proteína de 1.480 aminoácidos <sup>5</sup>. La proteína CFTR se clasifica dentro de los transportadores ABC, y funciona como un canal de cloruro regulado por AMPc. El dominio R de la proteína CFTR es único, ya que no se encuentra en ningún otro tipo de transportador ABC. Contiene múltiples secuencias susceptibles de ser fosforiladas por la kinasa A, así como sitios específicos para otras kinasas. La fosforilación del dominio R es esencial para la funcionalidad del canal, aunque no es suficiente para su apertura; además, regula la estabilidad en la membrana. La interacción del ATP con los dominios de unión de nucleótidos (NBDs por sus siglas en inglés, *nucleotide-binding domains*) facilita su dimerización e induce cambios conformacionales que son necesarios para la apertura del canal CFTR.



**Fig 1. Topología del canal CFTR.**<sup>4</sup>

La alteración del canal CFTR conlleva una disminución del transporte de los iones  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$ , lo que mantiene las mucinas en una forma agregada y poco soluble. Además, se produce un aumento de la absorción de  $\text{Na}^+$  por la hiperactivación del canal epitelial de sodio o ENaC (*epithelial sodium channel*). La manera en que el canal CFTR regula el canal ENaC está aún en discusión.

Al ser una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, es necesario presentar la mutación en los dos alelos del gen CFTR. Se han descrito más de 1900 mutaciones del gen CFTR, siendo las más frecuentes en España las mutaciones F508del (50-60% de los cromosomas estudiados), Gly542X (4-8%) y Asn1303Lys (2-4%). Las mutaciones se clasifican en seis tipos, como se indica en la figura 2. Las mutaciones I, II, III y VI se consideran graves, ya que están asociadas con cantidades mínimas o nulas del canal CFTR en la membrana plasmática; las mutaciones IV y V se consideran leves, ya que sólo conllevan una pérdida parcial de la actividad del canal CFTR.

Las **mutaciones de clase I** son mutaciones sin sentido que producen defectos en el corte y empalme del ARN mensajero, o bien suponen la presencia de un codón de parada prematuro. Esta situación impide que la proteína se traduzca por completo a partir del ARN mensajero. La proteína CFTR es más corta de lo normal y, por tanto, no es funcional. El canal no se expresa en la superficie de la célula.

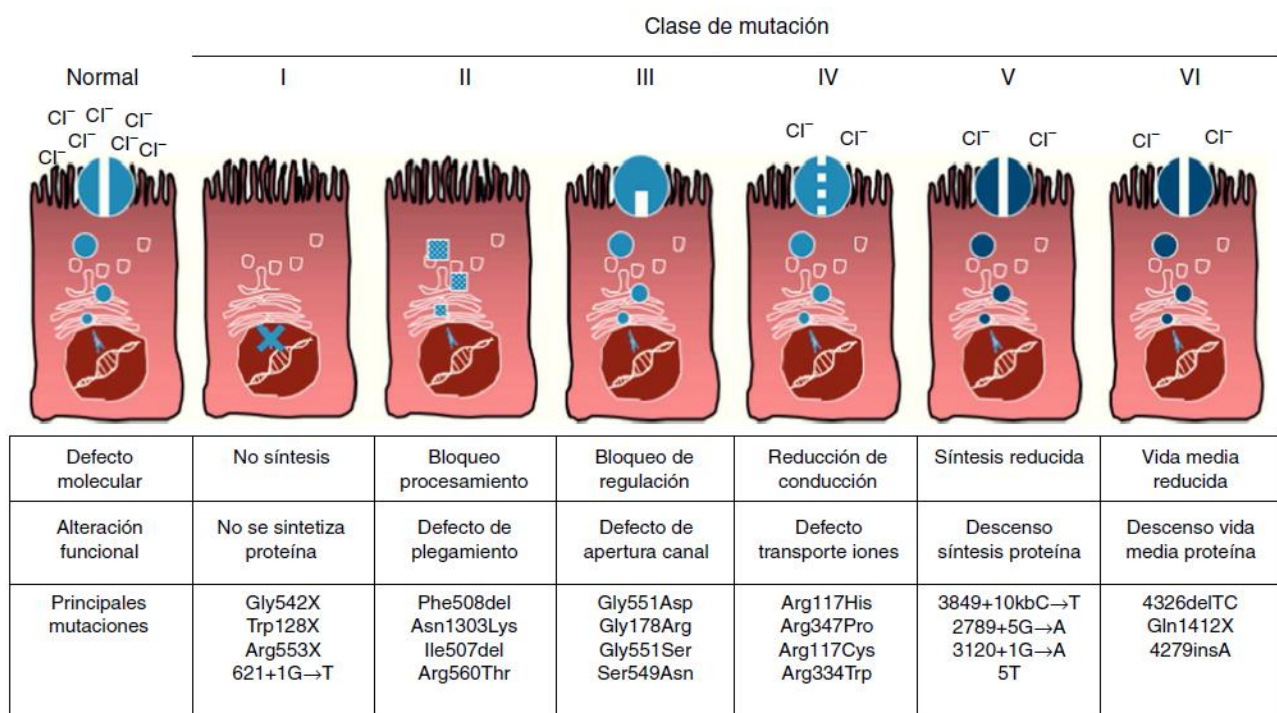
Las **mutaciones de clase II** se caracterizan por un defecto en el plegamiento de la proteína CFTR sintetizada, que queda retenida durante más tiempo en el retículo endoplasmático y se elimina rápidamente por la vía de la ubiquitina-proteosoma. En este tipo de mutaciones se encuentra la mutación F508del, que se produce por la ausencia del aminoácido fenilalanina en la posición 508.

Las **mutaciones de clase III** son relativamente raras. Aunque el canal CFTR llega a la superficie de la célula, su activación se encuentra disminuida y permanece cerrado. A este tipo de mutaciones pertenece la G551D, también denominada mutación celta, que supone el 2-3% de los alelos en el noroeste y centro de Europa, pero es menos frecuente en otras partes del continente.

Las **mutaciones de clase IV** se caracterizan por una alteración en la conductabilidad del canal CFTR, a pesar de que éste se encuentra expresado correctamente en la membrana plasmática de la célula.

Las **mutaciones de clase V** codifican una cantidad reducida de proteína CFTR. Debido al número inferior de canales CFTR en la superficie de la célula, se mantiene cierta función, pero a un nivel reducido.

Las **mutaciones de clase VI** se caracterizan por la estabilidad reducida de la proteína CFTR en la membrana plasmática, lo que conlleva una vida media disminuida. También puede afectar a la regulación de los canales vecinos en la superficie de la célula <sup>4</sup>.



**Fig 2. Tipos de mutaciones del canal CFTR <sup>2</sup>.**

## 1.2. Diagnóstico de la fibrosis quística.

La implantación del diagnóstico precoz de la enfermedad mediante el cribado neonatal ha contribuido al aumento de la supervivencia de los afectados por la fibrosis quística. Se ha demostrado que los niños diagnosticados mediante cribado neonatal presentan una

mejor nutrición y funciones pancreática y pulmonar que aquellos diagnosticados por la sintomatología. En 1979 se implantó la determinación de los valores de tripsina inmunorreactiva (TIR) en una gota de sangre seca, al demostrarse que dichos niveles se encontraban elevados en los casos de fibrosis quística y ser, además, un método adecuado por su sencillez y su alta sensibilidad. Se ha implementado en todos los protocolos el estudio de las mutaciones del gen CFTR, tras su identificación en el año 1989, lo que ha aumentado la sensibilidad y especificidad del programa. Según la *European Concerted Action on Cystic Fibrosis*, el método de detección debe identificar un mínimo de 80% de las mutaciones a fin de reducir los falsos negativos.<sup>1</sup>

El cribado neonatal de la fibrosis quística se encontraba implantado en 21 países de la Unión Europea a finales del año 2015. En el caso de España, los programas de cribado neonatal se realizan por parte de las Comunidades Autónomas<sup>6</sup>.

### 1.3. Abordaje clásico del tratamiento de la fibrosis quística.

La ausencia o disfunción del canal CFTR produce un desequilibrio iónico en las secreciones mucosas, que resultan ser más espesas y deshidratadas de lo normal. La obstrucción mucosa de las glándulas exocrinas determina la sintomatología asociada a la fibrosis quística: niveles de cloruro en el sudor que exceden los  $60 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ , secreción defectuosa de enzimas digestivas, ausencia de conductos deferentes y tapones mucosos frecuentes en las vías aéreas.

En el aparato respiratorio, el incremento de la viscosidad del moco y la disminución del transporte mucociliar conlleva infecciones bacterianas frecuentes, bronquiectasias e inflamación local crónica que acaban dañando el tejido pulmonar de manera irreversible. La secreción defectuosa de enzimas digestivas conlleva malabsorción de nutrientes y desarrollo de diabetes asociada a la fibrosis quística. Además, el uso continuado de aminoglucósidos intravenosos para tratar las exacerbaciones pulmonares acaba produciendo nefrotoxicidad<sup>7</sup>.

El tratamiento clásico se centra en mejorar la sintomatología asociada a la patología. Así, se utilizan manitol y soluciones salinas hipertónicas para favorecer el aclaramiento mucociliar, dornasa  $\alpha$  como mucolítico para reducir las propiedades viscoelásticas del esputo y agonistas  $\beta$ -adrenérgicos como broncodilatadores. Para las manifestaciones digestivas, se emplea terapia enzimática sustitutiva<sup>8</sup>. Actualmente, están aprobados cuatro antibióticos inhalados para el tratamiento de la infección pulmonar crónica por

*Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística: tobramicina, colistina, aztreonam y levofloxacin <sup>9</sup>.

## 2. OBJETIVOS.

El objetivo general de este trabajo es identificar los nuevos avances en el tratamiento de la fibrosis quística, así como poner de relieve la diferencia entre el tratamiento clásico o sintomático de la enfermedad y los nuevos enfoques de los nuevos tratamientos desarrollados más recientemente.

Los objetivos específicos son:

1. Revisión de las terapias disponibles en la actualidad para el tratamiento de la fibrosis quística.
2. Búsqueda de terapias en fase de desarrollo.
3. Descripción del impacto de las nuevas terapias en la calidad de vida de los pacientes.

## 3. METODOLOGÍA.

Para realizar este trabajo, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica durante el periodo de tiempo de octubre de 2016 a diciembre de 2016. Se han consultado las siguientes bases de datos: *Pubmed*, *UpToDate*. Se han aceptado artículos publicados en los últimos años relacionados con el tema de estudio. La búsqueda ha sido en inglés, siendo las palabras clave utilizadas: *cystic fibrosis*, *CFTR*, *F508del*, *lumacaftor*, *ivacaftor*, *CFTR modulators*, *cystic fibrosis treatment*, *cystic fibrosis antibiotics*, *CFTR potentiators*, *CFTR correctors*.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los estudios publicados en la base de datos PubMed (NCBI), utilizando las palabras clave, limitándose a aquellas referencias publicadas entre 2010 y 2016. Paralelamente, se llevó a cabo una búsqueda de ensayos clínicos en la base de datos del *U.S. National Institutes of Health* (NIH) ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)).

Asimismo, se consultaron las páginas web de diferentes organismos oficiales.



## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

### 4.1. Terapia moduladora en el tratamiento de la fibrosis quística.

#### 4.1.1. Fármacos correctores del canal CFTR.

Los fármacos correctores del canal CFTR están diseñados para aumentar la cantidad de proteína con defectos en el plegamiento que es transportada a la superficie de la célula. Los fármacos correctores se emplean para mutaciones de tipo II, como la mutación F508del, que es la mutación más frecuente <sup>7</sup>.

El fármaco corrector más estudiado que ha sido desarrollado es **lumacaftor** (VX-809). Este fármaco restaura el transporte de la proteína CFTR afectada por la mutación F508del mejorando su plegamiento y la estabilidad de su dominio transmembrana 1. En ensayos clínicos de cuatro semanas de duración, el uso de lumacaftor oral como monoterapia en pacientes homocigotos para la mutación F508del ha demostrado ser seguro y bien tolerado. Los niveles de cloruro en el sudor descendieron significativamente y de manera dosis-dependiente. Sin embargo, lumacaftor no demostró ningún beneficio clínico en la función pulmonar, ya que no produjo cambios en el volumen espiratorio forzado (VEF<sub>1</sub>) ni mostró cambios en las pruebas de diferencia del potencial nasal o NPD (*nasal potential difference*). La ausencia de beneficios clínicos sugiere que los correctores, cuando se usan en monoterapia, no son suficientes para mejorar la función pulmonar, ya que no actúan sobre otras funciones biológicas alteradas en la mutación F508del <sup>4</sup>.

#### 4.1.2. Fármacos potenciadores del canal CFTR.

Los fármacos potenciadores del canal CFTR actúan sobre la proteína que ya se encuentra sobre la superficie celular, mejorando su función. Actúan, por tanto, sobre las mutaciones III, IV, V y VI.

El primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la mutación Gly551Asp (mutación de tipo III) tanto en Estados Unidos como en Europa fue el **ivacaftor** (VX-770) en el año 2012 <sup>10</sup>. El primer ensayo de fase II se realizó con 39 pacientes, donde quedó demostrado que la función de la proteína CFTR mejoraba a los 3 días de comenzar el tratamiento con ivacaftor 150mg 2 veces al día. Los resultados mostraron que la concentración de cloro en el sudor bajaba hasta el límite de la normalidad, aproximadamente 60 mmol·L<sup>-1</sup>. La tabla I resume los principales ensayos clínicos realizados con este fármaco.

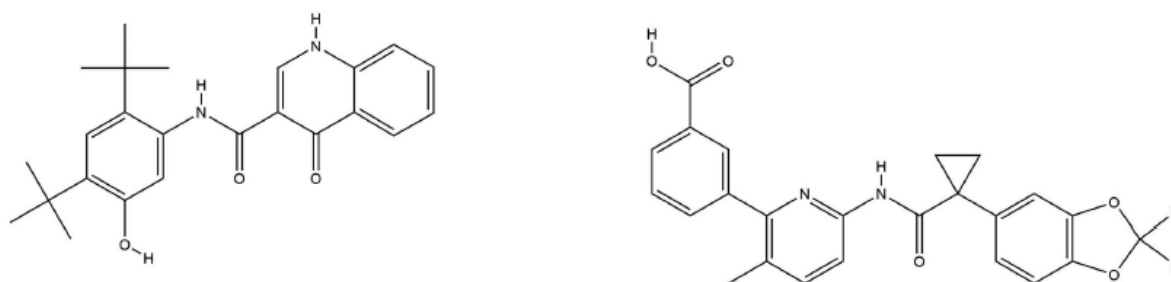
**Tabla 1. Resultados de los ensayos clínicos con ivacaftor <sup>2</sup>.**

Estudio	N	Características de los participantes	Duración/ posología	Resultados
STRIVE	144	≥ 12 años VEF <sub>1</sub> 40-105 % Al menos, una mutación Gly551Asn	48 semanas 150mg ivacaftor/ placebo, 2 veces/día	Mejora del 10,6% en el VEF <sub>1</sub> Disminución 48,7 mmol·L <sup>-1</sup> en los niveles de cloro en el sudor. Aumento de peso de 2,7 kg.
ENVISION	52	6-11 años VEF <sub>1</sub> 40-105 % una mutación Gly551Asn	48 semanas 150mg ivacaftor/ placebo, 2 veces/día	Resultados superponibles al estudio STRIVE, pero sin alcanzar la diferencia estadística.
PERSIST	Continuación de los estudios STRIVE y ENVISION durante 96 semanas. Estudio abierto longitudinal			Cambio de placebo a ivacaftor: mejora del VEF <sub>1</sub> en 13% y a las 12 semanas y reducción de las exacerbaciones.

#### 4.1.3. Terapia combinada: correctores y potenciadores del canal CFTR.

Como se ha explicado anteriormente, **lumacaftor** aumenta la estabilidad conformacional de la proteína CFTR afectada por la mutación. Se cree que este aumento de la estabilidad viene dado por la unión directa del lumacaftor a la proteína CFTR, aumentando las interacciones moleculares entre dominios durante el plegamiento de la proteína. Sin embargo, la actividad del canal transportado a la superficie de la célula permanece disminuida debido al defecto en la apertura del canal característico también de la mutación F508del. Este problema podría solucionarse con el uso de potenciadores como **ivacaftor**.

Ivacaftor se desarrolló inicialmente para mejorar la actividad en el caso de mutaciones que afectasen a la apertura del canal. Fue aprobado en el año 2012 por la FDA y la EMA para tratar pacientes afectados por la mutación G551D (mutación de tipo III).

**Fig 3. Estructuras químicas de los compuestos ivacaftor (izquierda) y lumacaftor (derecha).**

La combinación de ambos fármacos supone la mejora del transporte llevada a cabo por el lumacaftor y el aumento del tiempo de apertura y la conductabilidad del canal que produce el ivacaftor pueden ser útiles en el tratamiento de la mutación F508del. Mientras que los estudios clínicos demostraron que el lumacaftor aislado aumenta el transporte de cloro a través del canal CFTR un 15%, cuando se combina con ivacaftor aumenta hasta un 30%.

En estudios de fase II, se comprobó que la combinación de ambos fármacos en pacientes homocigotos para F508del suponía una pequeña pero significativa mejora de la función pulmonar, especialmente con dosis altas de lumacaftor. Sin embargo, en pacientes heterocigotos para la mutación F508del, no hubo resultados significativos en el VEF<sub>1</sub>.

En ensayos clínicos de fase III (TRAFFIC y TRANSPORT) de 24 semanas de duración, se empleó la combinación de lumacaftor (bien 600mg una vez al día, bien 400mg dos veces al día) e ivacaftor (250mg dos veces al día) en pacientes de 12 años o mayores. Ambos estudios demostraron una mejora estadísticamente significativa del VEF<sub>1</sub>, de entre el 2,6 y el 4%. En la semana 24, la proporción de pacientes sin exacerbaciones pulmonares fue significativamente más alta en los pacientes tratados con lumacaftor/ivacaftor que los tratados con placebo, con una reducción del 39%. El tratamiento con lumacaftor/ivacaftor disminuyó significativamente el riesgo de exacerbaciones que requieren hospitalización frente a placebo en un 61% y las exacerbaciones que requieren tratamiento con antibióticos intravenosos en un 56% <sup>11</sup>.

La combinación ivacaftor/lumacaftor fue aprobada en el año 2015 por la FDA<sup>11</sup> para pacientes afectados por fibrosis quística de edad superior a 12 años y que sean homocigotos para la mutación F508del. Dado que ha sido aprobada recientemente, no existen actualmente datos sobre la seguridad de este tratamiento a largo plazo <sup>12</sup>.

Los datos obtenidos con la combinación de ivacaftor/lumacaftor en pacientes homocigotos para F508del indican una reducción del 40% en la tasa anual de degradación de la función pulmonar, que es similar a la reducción de un 47% hallada en la monoterapia con ivacaftor para pacientes con la mutación G551D. Aunque los datos a largo plazo serán útiles para evaluar el beneficio de este tratamiento en la progresión de esta enfermedad crónica, datos obtenidos mediante modelos simulados para pacientes homocigotos para F508del al cabo de 10 años, sugieren una esperanza dos veces superior de los años de

vida con un VEF<sub>1</sub> superior al 70% frente a lo que se conseguiría con un tratamiento convencional <sup>13</sup>.

#### 4.1.4. Fármacos supresores del codón de parada prematuro.

Los fármacos supresores del codón de parada prematuro actúan sobre las mutaciones de clase I, permitiendo que no se identifique dicho codón y que la síntesis de la proteína pueda continuar hasta completarse.

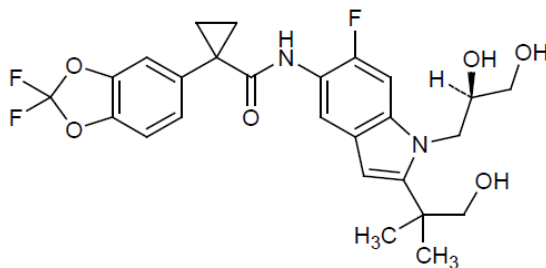
Los primeros compuestos que se describieron como supresores del codón de parada prematuro fueron los aminoglucósidos. Estudios clínicos llevados a cabo con **gentamicina** demostraron que, además de su actividad bactericida, presentaba beneficios clínicos en pacientes afectados por fibrosis quística con, al menos, una mutación de tipo I. Estos beneficios se vieron reflejados en la medida de la diferencia de potencial nasal después de una administración tópica o intravenosa. Sin embargo, se descartó su uso debido principalmente a dos motivos: la gran variabilidad entre los pacientes que portaban una o dos mutaciones de clase I y la nefrotoxicidad y ototoxicidad que este tratamiento produce a largo plazo <sup>4</sup>.

En ensayos clínicos se evaluó el **ataluren** (PTC124), una molécula que permite a los ribosomas leer la información genética “saltándose” el codón de parada prematuro, dando lugar a una proteína CFTR entera y funcional. Inicialmente, se llevaron a cabo dos ensayos clínicos de fase II; en el primero, ataluren demostró un aumento del número de células nasales que expresaban la proteína CFTR en su superficie y, por tanto, una mejora de las alteraciones electrofisiológicas de la enfermedad; en el segundo estudio, se evaluaron diferentes dosis de ataluren administradas cada 8 horas, quedando demostrado un perfil de seguridad aceptable y mejoras de la actividad del canal <sup>2</sup>.

Sin embargo, y a pesar de estos resultados prometedores, en el ensayo clínico de fase III frente a placebo llevado a cabo a continuación, ataluren no demostró una mejora significativa de la función pulmonar. La causa pudo ser la interacción del ataluren con la tobramicina inhalada de forma crónica, ya que el subgrupo de pacientes que no recibió aminoglucósidos inhalados presentó una mejora superior del VEF<sub>1</sub> (+5,7%) y menos exacerbaciones pulmonares (-40%). Además, se encontró mucha variabilidad entre los resultados obtenidos en pacientes con distintos genotipos, lo que sugiere que los supresores del codón de terminación prematuro no actúan de manera similar en todas las mutaciones de tipo I <sup>4</sup>.

## 4.2. Nuevas perspectivas en el desarrollo de fármacos moduladores para el tratamiento de la fibrosis quística.

En la actualidad se están evaluando **nuevos fármacos correctores**, como el **tezacaftor** (VX-661), un corrector desarrollado recientemente que ha demostrado beneficios clínicos ligeramente superiores al lumacaftor (un aumento del 4,8% en el VEF<sub>1</sub>) cuando se combina con ivacaftor en pacientes con dos copias del alelo afectado por la mutación F508del. Además, ha mostrado un aumento del 4,6% en el VEF<sub>1</sub> en pacientes que portan tanto la mutación F508del como G551D y que ya se encontraban tomando ivacaftor. Existe una nueva generación de correctores, que incluye los compuestos **VX-152** y **VX-440**. Se llevarán a cabo ensayos clínicos con la triple combinación de ivacaftor/tezacaftor/VX-152 e ivacaftor/tezacaftor/VX-440, ya que *in vitro* han demostrado un aumento tres veces superior en el transporte de cloruro a través del canal que el presentado con la combinación de ivacaftor/lumacaftor.



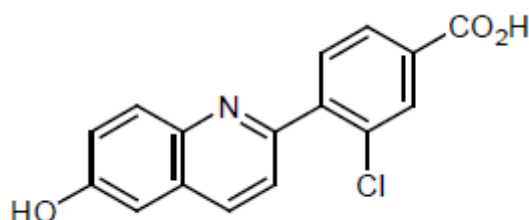
**Fig 4. Estructura química del tezacaftor.**

Los fármacos correctores desarrollados hasta ahora actúan a nivel de proteína. **QR-010**, sin embargo, es un nuevo fármaco corrector que consiste en una cadena simple de ARN modificada, diseñada específicamente para corregir la mutación F508del a nivel de ARN mensajero. QR-010 está siendo evaluado actualmente en dos ensayos clínicos; NCT02532764, un ensayo de fase Ib que pretende evaluar la seguridad y tolerabilidad en pacientes homocigotos para F508del; y NCT02564354, un estudio que busca evaluar si la administración intranasal de QR-010 restaura la función del canal CFTR, basándose en las mediciones de la diferencia de potencial nasal <sup>4</sup>.

Entre los **nuevos fármacos potenciadores** en estudio se encuentra **QBW251**. Se ha evaluado en un estudio de fase II (NCT02190604) con pacientes heterocigotos con, al menos, una mutación de clase III o IV. Se administraron 150mg o 450mg dos veces al día de QBW251, quedando demostrada la seguridad y tolerancia en los 40 pacientes que

participaban en el estudio. En pacientes que tenían una función residual del canal CFTR, la administración de 450mg de QBW251 demostró un aumento del 7,3% en el VEF<sub>1</sub> frente a placebo. Este incremento se puede considerar clínicamente relevante para la función pulmonar y es similar al observado con ivacaftor. Al igual que con éste fármaco, QBW251 no demostró ninguna eficacia en pacientes homocigotos para la mutación F508del<sup>4</sup>.

Un nuevo tipo de fármacos moduladores del canal CFTR son los **estabilizadores de membrana**. **Cavosonstat** (N91115) es un inhibidor de la GSNO reductasa, que aumenta los niveles intracelulares de GSNO. El S-nitrosoglutation o GSNO es un compuesto endógeno presente en altas concentraciones en los fluidos extracelulares del tejido pulmonar. Actúa manteniendo la homeostasis de las vías aéreas: relaja el músculo liso, mejora el aclaramiento mucociliar, promueve la apoptosis de los neutrófilos, tiene efectos antimicrobianos, etc.<sup>14</sup>. Recientemente, se ha observado que también aumenta la expresión celular y maduración de la proteína CFTR afectada por la mutación F508del. Se ha demostrado que cavosonstat es seguro y bien tolerado en pacientes afectados por fibrosis quística con dos alelos de la mutación F508del. Recientemente, ha recibido la denominación de medicamento huérfano por la FDA. Se está evaluando actualmente en dos ensayos clínicos de fase II<sup>4</sup>.



**Fig 5. Estructura química del cavosonstat.**

La **terapia combinada de corrector/potenciador/estabilizador** estaría indicada en la mutación F508del ya que, aunque se clasifica habitualmente dentro de la categoría de mutaciones tipo II, presenta más de un tipo de defectos moleculares. Así, además del defecto en el transporte de la proteína a la superficie de la célula, también se caracteriza por una probabilidad de apertura y una estabilidad de membrana reducidas. Por tanto, podría enfocarse el tratamiento en tratar los tres defectos asociados a la mutación: un corrector para aumentar la cantidad de proteína expresada en la membrana plasmática, un

potenciador para aumentar la probabilidad de apertura del canal y un estabilizador para aumentar la vida media de la proteína en la membrana plasmática.

Actualmente, se están llevando a cabo dos ensayos clínicos de fase II donde se evalúa la eficacia del cavosonstat junto a ivacaftor y lumacaftor en pacientes homocigotos para F508del (NCT02589236) y la eficacia junto con ivacaftor en pacientes con un alelo afectado por la mutación F508del y otro afectado por una mutación de clase III <sup>4</sup>.

#### **4.3. Terapia génica.**

El objetivo de la terapia génica es introducir copias normales del gen que codifica para la proteína CFTR en las células de los pacientes afectados por fibrosis quística. Para ello, pueden emplearse tanto partículas virales como no virales. Por ahora, se han empleado adenovirus y lentivirus como vectores virales y nanopartículas con ADN como vectores no virales.

Hasta el momento, los resultados no han sido destacables, ya que la duración de la expresión del gen introducido ha sido corta con ambos tipos de vectores <sup>2</sup>.

#### **4.4. Impacto de las nuevas terapias en la calidad de vida de los pacientes.**

La reciente aprobación de fármacos moduladores del canal CFTR (ivacaftor en 2012 y la combinación ivacaftor/lumacaftor en 2015) supuso un novedoso cambio en el enfoque del tratamiento de la fibrosis quística, centrado en la modulación de los defectos moleculares producidos por las mutaciones en el gen CFTR, y no sólo en el tratamiento de los síntomas.

La combinación de ivacaftor y lumacaftor para el tratamiento de pacientes homocigotos con la mutación F508del, la más frecuente, presentó una mejora de la calidad de vida menor que la que había demostrado el uso de ivacaftor en monoterapia en los pacientes homocigotos afectados por la mutación G551D. Los resultados de la combinación lumacaftor/ivacaftor en la función pulmonar y el número de exacerbaciones pulmonares es similar al obtenido con el tratamiento clásico sintomático de la enfermedad <sup>12</sup>. Sin embargo, modelos simulados que predicen la progresión de la enfermedad en pacientes homocigotos para F508del que utilicen la combinación lumacaftor/ivacaftor durante 10 años sugieren que este tratamiento proporcionaría una esperanza de vida dos veces superior con un VEF<sub>1</sub> mayor del 70% que si continuasen únicamente el tratamiento clásico <sup>13</sup>.

La eficacia inferior a lo previsto de la combinación de ivacaftor y lumacaftor en el tratamiento de pacientes homocigotos con la mutación F508del puede deberse a la interacción de ambos compuestos: estudios *in vitro* han demostrado que la presencia de ambos compuestos disminuye la estabilidad de la proteína CFTR en la membrana plasmática. Nuevos estudios sugieren que lo mismo ocurre con la combinación de ivacaftor y tezacaftor, por lo que el problema se encontraría en el uso de ivacaftor como potenciador. Se ha postulado que es la elevada concentración de ivacaftor en el citoplasma lo que causa esta desestabilización, por lo que sería necesario una menor dosis de potenciador y el uso de correctores más eficaces. En otros ensayos *in vitro*, se ha comprobado que potenciadores diferentes al ivacaftor no interfieren tan marcadamente con la acción de los correctores y la estabilidad de la proteína CFTR <sup>12</sup>.

A continuación, en la Tabla 3 se exponen los beneficios clínicos que contribuyen a mejorar la calidad de vida de los pacientes observados con los nuevos tratamientos aprobados actualmente para la fibrosis quística:

**Tabla 2. Resultados clínicos obtenidos con los tratamientos aprobados actualmente para la fibrosis quística: ivacaftor e ivacaftor/lumacaftor <sup>8</sup>.**

Mutación	Clase de mutación	Fármaco	Efecto en los niveles de cloro del sudor	Respuesta clínica	
				FEV <sub>1</sub>	Exacerbaciones pulmonares
G551D	III	Ivacaftor	Disminución del 50%	Aumento del 10%	Disminución del 40%
F508del	II	Ivacaftor + lumacaftor	Disminución del 8%	Aumento del 3%	Disminución del 30%

## 5. CONCLUSIONES.

1. La fibrosis quística es una enfermedad monogenética autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen que codifica para el canal de cloruro CFTR, que regula el transporte iónico y el aclaramiento mucociliar de las vías respiratorias. Esta alteración conlleva la producción de un moco espeso e infecciones respiratorias.
2. Desde la identificación del gen que codifica para la proteína CFTR, se han desarrollado nuevos tratamientos moduladores del canal, como ivacaftor y lumacaftor, que suponen un nuevo enfoque respecto a la terapia clásica, centrada en el alivio de los síntomas. Actualmente, sólo están aprobados el tratamiento con ivacaftor en monoterapia y en combinación con lumacaftor.



3. Ivacaftor en pacientes afectados por la mutación G551D ha supuesto una mejora del 10% en la función pulmonar y una reducción del 40% en las exacerbaciones pulmonares. La mejoría de la función pulmonar al facilitar el aclaramiento del moco de las vías respiratorias y la reducción de las infecciones pulmonares, se ha traducido en una mejor calidad de vida de los pacientes con fibrosis quística.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr (Barc)*.2009; 71(6): 481-482.
2. Quintana-Gallego E, Delgado-Pecellín I, Calero Acuña C. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(4): 146-150.
3. Aliño Pellicer SF, et al. Libro blanco de la fibrosis quística. Valencia: Federación Española contra la Fibrosis Quística, 2002.
4. Schmidt BZ, Haaf JB, Leal T, Noel S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis: current perspectives. *J Clin Pharmacol*. 2016; 8: 127-140.
5. Zielenski J, et al. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics*. 1991; 10: 214-228.
6. Barben J, et al. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2016.
7. Derichs N. Targetin a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013; 22(127): 58-65.
8. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388: 10059, 2519-2531.
9. Elborn JS, et al. Comparasion of inhaled antibiotics for the treatment of chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection in patients with cystic fibrosis: systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther*. 2016; 38(10): 2204-2225.
10. FDA. Kalydeco® (ivacaftor). 2012.
11. FDA. Orkambi® (ivacaftor/lumacaftor). 2015

12. Cholon DM et al. Efficacy of lumacaftor-ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis patients homozygous for the F508del-CFTR mutation. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2016; 1(3): 235-243.
13. Deeks EM. Lumacaftor/Ivacaftor: a review in cystic fibrosis. *Drugs*. 2016; 76(12): 1191-1201.
14. Snyder AH, et al. Acute effects of aerosolized S-nitrosoglutathione in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165: 922-926.